

(54) BENEDICTION OF LOVE HAVING PREVENTIVE AND ADDITIONAL EFFECT

(11) 3-17024 (A) (43) 25.1.1991 (19) JP
 (21) Appl. No. 64-152795 (22) 15.6.1989
 (71) TADASHI SATO (72) TADASHI SATO
 (51) Int. Cl⁵. A61K45/00

PURPOSE: To enable the remedy of inflammation, suppression of the proliferation of cancer tissue and stabilization of vegetality and emotional system by giving a benediction on the face using a particular food.

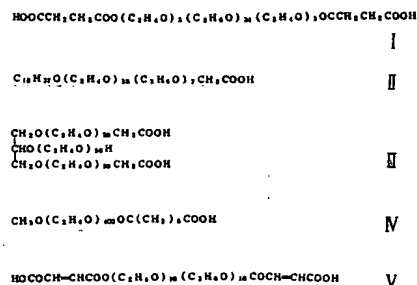
CONSTITUTION: A benediction is given upon a person on the face (including mouth, nose and eyes) using a particular food (refer to Japanese Patent Application Sho 62-210720) effective in continuously shifting the equilibrium point of an autonomic nervous system from extremely tensioned state of sympathetic nerve or parasympathetic nerve to an intermediate point and increasing the spontaneous recovery power and emotional stability. The process is performed in principle in the territory of Japan by a restricted organization under the sanction of the representative of said organization, using fingers or tools or contacting with a sacred article. kiss.

(54) SUSTAINED RELEASE AGENT FOR ACTIVE COMPONENT

(11) 3-17025 (A) (43) 25.1.1991 (19) JP
 (21) Appl. No. 64-150409 (22) 15.6.1989
 (71) NIPPON OIL & FATS CO LTD (72) TORU YASUKOCHI(1)
 (51) Int. Cl⁵. A61K47/48, A61K7/46, A61L9/01//A01N25/18, C11B9/00

PURPOSE: To provide a sustained release agent for active component composed of an ester of an oxyalkylene derivative such as polyhydric alcohol having carboxyl group and an active component having hydroxyl group, soluble in water as well as organic solvents and usable in the form of solid as well as liquid.

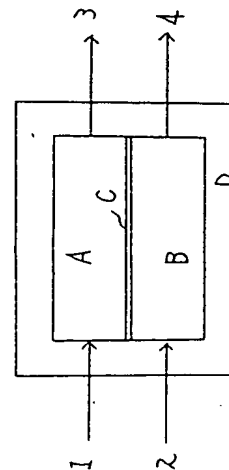
CONSTITUTION: The objective sustained release agent is composed of an ester of (A) an oxyalkylene derivative of a polyhydric alcohol or polybasic carboxylic acid having carboxyl group (e.g. the compound of formula I to V) and (B) an active component having hydroxyl group such as perfumery (e.g. phenetyl alcohol or geraniol). The active component is slowly released by the hydrolysis of the agent to keep the activity over a long period. Since the agent has polyoxyalkylene ether skeleton, it can be prepared in the form of solid or liquid and the solubility to various solvents can be controlled.

**(54) DEHYDROGENATION**

(11) 3-17026 (A) (43) 25.1.1991 (19) JP
 (21) Appl. No. 64-151224 (22) 13.6.1989
 (71) AGENCY OF IND SCIENCE & TECHNOL (72) NAOJI ITO
 (51) Int. Cl⁵. C07B35/04, C01B7/14, C01B17/04, C07C5/48, C07C11/08, C07C11/16, C07C15/04, C07C15/46//C07B61/00

PURPOSE: To advantageously carrying out dehydrogenation without requirement of a separation process of unreacted raw materials or energy supply for heating by using a dehydrogenation reactor composed of a dehydrogenation chamber and a hydrogen combustion chamber mutually separated by a hydrogen-permeable membrane and respectively having an adiabatic structure.

CONSTITUTION: A dehydrogenation reactor composed of a dehydrogenation chamber (A) and a hydrogen combustion chamber (B) having a structure capable of introduction of oxygen or an oxygen-containing gas mutually separated by a hydrogen-permeable membrane (C) and respectively having an adiabatic structure (D) where incoming of heat from the outside and outcoming of heat to the outside are cut off is used. Hydrogen generated in the dehydration chamber (A) is transferred into the hydrogen combustion chamber (B) through the hydrogen-permeable membrane (C) and reacted with oxygen introduced thereinto to be continuously and perfectly removed. The heat generated by the oxidation of hydrogen is adiabatically transferred from the hydrogen combustion chamber (B) to the dehydrogenation chamber (A) at the same time so that the heat of reaction in the dehydration accompanying a large endthermic heat may be made up.



⑫ 公開特許公報(A)

平3-17025

⑤Int. Cl. ⁹	識別記号	庁内整理番号	⑬公開 平成3年(1991)1月25日
A 61 K 47/48		Z 7624-4C	
		B 8413-4C	
A 61 L 9/01		V 7305-4C	
// A 01 N 25/18	1 0 2	7043-4H	
C 11 B 9/00		Z 7106-4H	
審査請求 未請求 請求項の数 1 (全6頁)			

⑭発明の名称 徐放性活性成分放出剤

⑮特 願 平1-150409

⑯出 願 平1(1989)6月15日

⑰発明者 安河内 徹 神奈川県川崎市川崎区藤崎2-3-9

⑱発明者 秋本 新一 東京都町田市図師町1326-28

⑲出願人 日本油脂株式会社 東京都千代田区有楽町1丁目10番1号

明 細 書

1. 発明の名称

徐放性活性成分放出剤

2. 特許請求の範囲

1. (a)カルボキシル基をもつ多価アルコールまたは多価カルボン酸のオキシアルキレン誘導体と
(b)水酸基をもつ活性成分とのエステルからなる徐放性活性成分放出剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は水酸基をもつ活性成分の早過ぎる失活を制御し、ゆっくりと持続的に放出するための放出剤に関する。

(従来の技術)

活性成分の失活を制御し、徐放性にする試みは既に行なわれている。たとえば、香料等揮発性の大きい成分については、多孔質体に吸着させる、シクロデキストリン等に包接させる、ゲルの中に閉じこめる等の方法がとられている。

(発明が解決しようとする課題)

しかし、上述の方法にはつぎのような欠点がある。多孔質体に吸着させる場合は水と接触すると一時に脱着が起こってしまい、包接化合物とする場合には包接できる化合物が限られること、また包接化合物は水と置換しやすいので水が存在すると吸着の場合と同じく一時に放出してしまい、いずれも活性成分の放出を制御できない。また、ゲルの中に閉じこめる場合は固型物では使用できても、液状にはならない。

徐放性活性成分放出剤の性質として、水にも有機溶媒にも溶解することができ、さらに固形にも液状にもすることができれば、使用できる用途範囲が非常に広がる。

(課題を解決するための手段)

本発明者らは、これらの問題点を解決すべく鋭意検討した結果、(a)カルボキシル基をもつ多価アルコールまたは多価カルボン酸のオキシアルキレン誘導体と(b)水酸基をもつ活性成分とのエステルが、活性成分を徐々に放出することができるうえ、水にも有機溶媒にも溶解し、また固形にも液状に

もすることができることを見出し、本発明に到達した。

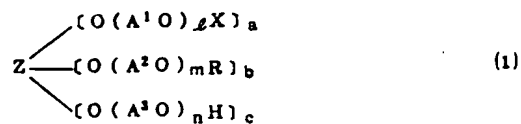
本発明は、(a)カルボキシル基をもつ多価アルコールまたは多価カルボン酸のオキシアルキレン誘導体と(b)水酸基をもつ活性成分とのエステルからなる徐放性活性成分放出剤である。

水酸基をもつ活性成分としては、たとえばリナロール、グラニオール、シトロネロール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、桂皮アルコール等の香料； α -デカノール、 P -メンタン-3、 δ -ジオール、ジベレリン類、サイトカイニン類、インドール-3-エタノール等の生長調節剤；9-テトラデセン-1-オール、6-ノネン-1-オール、2,6-ジメチル-5-ヘプテン-1-オール、ボンビコール等のフェロモン；エストラジオール、テストステロン、ヒドロキシテストステロン、コルチゾン等のホルモン；ビタミンA、ビタミンB₆、ビタミンC等のビタミン；サポニン、アントシアニン等の配糖体などがあげられる。

または共重合体で、カルボキシル基とオキシアルキレン基をもつものも使用される。

(1)式においてZを残基とする2～8個の水酸基をもつ化合物としては、カテコール、レゾルシン、ヒドロキノン、フロログルシン等の多価フェノール；エチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ドデシレングリコール、オクタデシレングリコール、ネオペンチルグリコール、ステレングリコール、グリセリン、ジグリセリン、ポリグリセリン、トリメチロールエタン、トリメチロールプロパン、1,3,5-ペンタントリオール、エリスリトール、ペンタエリスリトール、ジペンタエリスリトール、ソルビトール、ソルビタン、ソルバイド、ソルビトール-グリセリン縮合物、アドニトール、アラビトール、キシリトール、マンニトールなどの多価アルコール類；キシロース、アラビノース、リボース、ラムノース、グルコース、フルクトース、ガラクトース、マンノース、ソルボース、セロビオース、マルトース、イソマルトース、トレハロース、シュクロース、

カルボキシル基をもつ多価アルコールのオキシアルキレン誘導体の例として、つぎの(1)式で示される化合物がある。



(ただし、Zは2～8個の水酸基をもつ化合物Z(OH)_{a+b+c}の残基、A¹O、A²OおよびA³Oはそれぞれ炭素数2～18のオキシアルキレン基の1種または2種以上で、2種以上のときはブロック状に結合していてもランダム状に結合していてもよく、Xはエステル結合していると同時に遊離のカルボキシル基をもつ多塩基酸のアシル基または-R-COOH、Rは炭素数1～3のアルキレン基、Rは炭素数1～24の炭化水素基、 $a \geq 1$ 、 $b \geq 0$ 、 $c \geq 0$ かつ $a+b+c=2 \sim 8$ 、 $d \geq 0$ 、 $m \geq 0$ 、 $n \geq 0$ かつ $a+d+b+m+c+n=1 \sim 1500$ である。)

(1)式において、Xが重合性の不飽和多塩基酸のアシル基である場合には、(1)式化合物の重合体ま

ラフィノース、ゲンチアノース、メレジトースなどの糖類；それらの部分エーテル化物や部分エステル化物等がある。

A¹O、A²OおよびA³Oで示される炭素数2～18のオキシアルキレン基としては、オキシエチレン基、オキシプロピレン基、オキシブチレン基、オキシテトラメチレン基、オキシステレン基、オキシドデシレン基、オキシテトラデシレン基、オキシヘキサデシレン基、オキシオクタデシレン基などがある。

Xをアシル基とする多塩基酸としては、シユウ酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、ピメリン酸、スベリン酸、アゼライン酸、セバシン酸、ドデカン二酸、ブラシリン酸、テトラデカン二酸、オクタデカン二酸、アイコサン二酸等の飽和ジカルボン酸；マレイン酸、フマル酸、イタコン酸、シトラコン酸、メサコン酸、シスグルタコン酸、トランスグルタコン酸、 α -ヒドロムコン酸、 β -ヒドロムコン酸等の不飽和ジカルボン酸；トリカルバリル酸等のトリカルボン酸；

リンゴ酸、酒石酸、クエン酸等のヒドロキシカルボン酸；フタル酸、イソフタル酸、テレフタル酸、3-メチルフタル酸、4-メチルフタル酸、2-メチルイソフタル酸、4-メチルイソフタル酸、メチルテレフタル酸、ヘミメリト酸、トリメリト酸、トリメシン酸等の芳香族カルボン酸などがある。

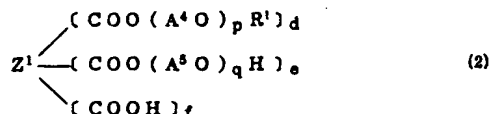
R'で示される炭素数1～3のアルキレン基としては、メチレン基、エチレン基、エチリデン基、プロピレン基、イソプロピレン基、イソプロピリデン基等がある。

Rで示される炭素数1～24の炭化水素基としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、第三ブチル基、アミル基、イソアミル基、ヘキシル基、ヘプチル基、2-エチルヘキシル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、イソトリデシル基、テトラデシル基、ヘキサデシル基、イソヘキサデシル基、オクタデシル基、イソオクタデシル基、アリル基、メタリル基、オレイル基、

オクチルドデシル基、ドコシル基、デシルナトラデシル基、ペンシル基、クレシル基、ブチルフエニル基、ジブチルフエニル基、オクチルフエニル基、ノニルフエニル基、ドデシルフェニル基、ジオクチルフエニル基、ジノニルフエニル基、ステレン化フェニル基などがある。

(1)式の化合物は、2～8個の水酸基をもつ化合物から誘導されたポリオキシアルキレンエーテルと多塩基酸または無水多塩基酸とをエステル化反応させるか、あるいはポリオキシアルキレンエーテルとクロロ酢酸、プロモ酢酸、2-クロロプロピオン酸、3-クロロプロピオン酸、2-クロロ-2-メチルプロピオン酸、2-クロロ酪酸、2-プロモ酪酸等のハロゲン化アルキルカルボン酸とのウィリアムソン合成反応によって得ることができる。

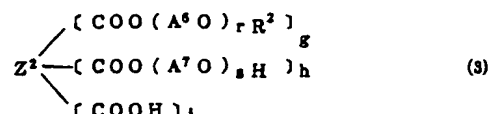
カルボキシル基をもつ多価カルボン酸のオキシアルキレン誘導体の例として、つぎの(2)式で示される化合物がある。



(ただし、Z¹は2～4価の多価カルボン酸Z¹(COOH)_{d+e+f}の残基、A⁴OとA⁵Oは炭素数2～18のオキシアルキレン基、R¹は炭素数1～24の炭化水素基、d ≥ 0、e ≥ 0、f ≥ 1かつd + e + f = 2～4、p ≥ 0、q ≥ 0かつpd + qe = 1～1500である。)

Z¹を残基とする多価カルボン酸は、(1)式においてエステル結合しているXをアシル基とする多価カルボン酸と同様であり、A⁴OとA⁵Oのオキシアルキレン基はA¹O、A²O、A³Oと同様であり、R¹の炭化水素基はRと同様である。

また、下記(3)式で示される不飽和モノカルボン酸もしくは不飽和多価カルボン酸のポリオキシアルキレン誘導体の重合体、またはこれと不飽和モノカルボン酸もしくは不飽和多価カルボン酸との共重合体も、カルボキシル基をもつ多価カルボン酸のオキシアルキレン誘導体として使用できる。



(ただし、Z²は1～4価の不飽和カルボン酸Z²(COOH)_{g+h+i}の残基、A⁶OとA⁷Oは炭素数2～18のオキシアルキレン基、R²は炭素数1～24の炭化水素基、g ≥ 0、h ≥ 0、i ≥ 0、かつg + h + i = 1～4、r ≥ 0、s ≥ 0かつrg + sh = 1～1500である。)

Z²を残基とする1～4価の不飽和カルボン酸としては、アクリル酸、メタクリル酸、クロトン酸、マレイン酸、フマル酸、イタコン酸、シトラコン酸、メサコン酸、シスまたはトランス-グルタコン酸、αまたはβ-ヒドロムコン酸等がある。

A⁶OとA⁷Oは、(1)式と(2)式のA¹O～A⁵Oと同様である。

(3)式化合物と共重合する不飽和モノカルボン酸または不飽和多価カルボン酸は、(3)式のZ²を残基とする1～4価の不飽和カルボン酸と同様である。

本発明の徐放性活性成分放出剤において、カル

ポリシル基とエステル化された活性成分は加水分解により徐々に放出され、ポリオキシアルキレンエーテル骨格と炭化水素基は徐放性活性成分の凝固点や溶媒への溶解性などの性状を決定する。

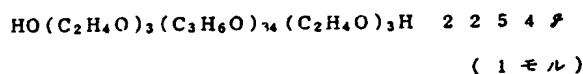
このポリオキシアルキレンエーテル骨格において、オキシエチレン基の含有量が多いと水に溶解しやすくなり、少いと溶解しにくくなる。また、炭素数3以上のオキシアルキレン基や炭化水素基は極性の小さい有機溶媒との親和性を大きくする。

本発明の徐放性活性成分放出剤において、一般式(1)または(2)で示され化合物のエステルは、(3)式の化合物の重合体や共重合体のエステルよりも凝固点や溶媒への溶解性を調整しやすい。

(発明の効果)

本発明の徐放性活性成分放出剤は加水分解されて活性成分を徐々に放出し、長期間にわたって活性を持続することができる。また、ポリオキシアルキレンエーテル骨格をもつために、固体や液体のものを製造することができ、また種々の溶媒に対して溶解性を調整することができる。

下記の各成分を四つ口フラスコにとり、窒素ガス雰囲気下に $100 \pm 5^\circ\text{C}$ で3時間反応を行なった。ついで、トリエチルアミンと無水コハク酸を $2 \sim 5 \text{ g}$ 、 $120 \pm 5^\circ\text{C}$ で留去して 2350 g のポリアルキレングリコールジコハク酸エステル(化合物 $\alpha 2$)を得た。



化合物 $\alpha 2$ は動粘度(40°C) 516.5 cSt 、酸価 47.9 、水酸基価 1.2 であり、エステル化率 97.6% であった。

製造例3

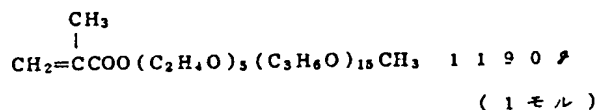
下記の各成分をオートクレーブにとり、窒素ガス雰囲気下、 $100 \pm 5^\circ\text{C}$ に加熱し、 9 N -水酸化ナトリウム水溶液 150 g を徐々に圧入した。全量圧入後、 $130 \pm 10^\circ\text{C}$ で5時間の反応を行

(実施例)

つぎに製造例および実施例により説明する。

製造例1

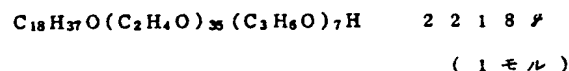
下記の各成分を四つ口フラスコにとり、窒素ガス雰囲気下に $80 \pm 5^\circ\text{C}$ で7時間の重合反応を行なった。



ついで、トルエンを $10 \sim 30 \text{ g}$ 、 $100 \pm 10^\circ\text{C}$ で留去し、 1050 g の共重合体(化合物 $\alpha 1$)を得た。化合物 $\alpha 1$ は粘糊な液体で、酸価 43.8 、ケン化価 85.2 、重量平均分子量 62000 であった。

製造例2

ついでオートクレーブから取り出し、 35% 塩酸を加えて pH を2以下にして $100 \pm 10^\circ\text{C}$ で1時間処理したのち、 1 g の飽和食塩水で3回水洗を行なった。 $110 \pm 10^\circ\text{C}$ 、 $10 \sim 30 \text{ g}$ で脱水後、結晶を分別して生成物(化合物 $\alpha 3$) 1930 g を得た。



化合物 $\alpha 3$ は動粘度(40°C) 345.3 cSt 、酸価 25.1 、水酸基価 1.2 であり、エーテル化率 95% であった。

以下、同様の方法で表1に示す各化合物を得た。

化合物	構 造
底 1	$\left[\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C} - \text{C} - \text{C} - \text{C} \\ \quad \quad \quad \\ \text{C}=\text{O} \quad \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \quad \quad \\ \text{O} \quad \text{H} \quad \text{C}=\text{O} \quad \text{H} \\ \quad \quad \quad \\ (\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_5 (\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_{15} \text{CH}_3 \quad \text{H} \end{array} \right]_n$
底 2	$\text{HOOCCH}_2\text{CH}_2\text{COO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_3(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_{34}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_3\text{OCCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
底 3	$\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{O}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_{35}(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_7\text{CH}_2\text{COOH}$
底 4	1) $\begin{array}{l} \text{CH}_2\text{O}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_5\text{Z}^* \\ [\text{CHO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_5\text{Z}^*]_2 \\ [\text{CHO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_5\text{H}]_2 \\ \text{CH}_2\text{O}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_5\text{Z}^* \end{array}$ $\text{Z}^*: \text{OC} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{COOH}$
底 5	2) $\begin{array}{l} \text{CH}_2\text{COO}\{(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_{20}(\text{C}_4\text{H}_8\text{O})_5\}\text{C}_4\text{H}_9 \\ \\ \text{CHCOOH} \\ \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$
底 6	$\begin{array}{l} \text{CH}_2\text{O}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_{50}\text{CH}_2\text{COOH} \\ \\ \text{CHO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_{50}\text{H} \\ \\ \text{CH}_2\text{O}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_{50}\text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$
底 7	$\text{CH}_3\text{O}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_{400}\text{OC}(\text{CH}_2)_8\text{COOH}$
底 8	$\text{HOCOCH}=\text{CHCOO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_{10}(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_{10}\text{COCH}=\text{CHCOOH}$

注 1) ソルビトール誘導体

2) { } 内はランダム状付加物

実施例 1

化合物底 3、113.7g (0.05モル) とトルエン 300g を四つ口フラスコにとり、フェネチルアルコール 6.1g (0.05モル) とパラトルエンスルホン酸 1.2g を加え、窒素ガス雰囲気下に $100 \pm 10^\circ\text{C}$ でエステル化反応を行なった。

生成水が出なくなってから反応を止め、500g の飽和食塩水で3回水洗後、 $110 \pm 10^\circ\text{C}$ 、 $10 \sim 30\text{mmHg}$ で脱水と脱トルエンを行ない、結晶を分別してフェネチルアルコールエステル(ケン化価: 23.9)を得た。

以下同様にして表1の各化合物のフェネチルアルコールエステルを得た。

表1のフェネチルアルコールエステル各1gずつを塩酸でpH4に調整した50重量%のメタノール水溶液50gに溶解した。その半量を直径10cmのシャーレにとり、シャーレを開放した空気の状態で50℃の換気装置付恒温槽中に24時間放置し、残存するフェネチルアルコールの量をつぎの方法で測定した。

すなわち、シャーレに残存している溶液を0.2gの水酸化ナトリウムを含有する50重量%メタノール水溶液50gに溶解し、 $80 \pm 10^\circ\text{C}$ で1時間環流したのち、ジエチルエーテルを用いて遊離したフェネチルアルコールを抽出し、ガスクロマトグラフィーでフェネチルアルコールを定量した(サンプル値)。

コントロールとして、フェネチルアルコールエステルのpH4の50重量%メタノール水溶液の残りの半量を用い、同様の方法でフェネチルアルコールを定量した(コントロール値)。

サンプル値とコントロール値から各フェネチルアルコールエステル中のフェネチルアルコールの残存率を求めた結果を表2に示す。

また、比較として0.1gのフェネチルアルコールに0.9gのポリオキシエチレン(10モル)/ニルフェニルエーテルを加えたものと、0.9gのポリアクリルアミドを加えたものについても同様の試験を行ない、その結果も表2に示す。

表2より、本発明の放射性活性成分の放出剤は

優れた持続性を有していることがわかる。

表 2

	フェネチルアルコールとのエステル	残存率(%)
本 発 明	化 合 物 №1	42.1
	化 合 物 №2	53.4
	化 合 物 №3	60.3
	化 合 物 №4	48.9
	化 合 物 №5	54.6
	化 合 物 №6	65.4
	化 合 物 №7	59.7
	化 合 物 №8	46.9
比 較	ポリオキシエチレン(10モル)ノニルフェ ニルエーテルとの混合物	3.5
	ポリアクリルアミドとの混合物	7.5

実施例 2

実施例 1 と同様にして、グラニオールエステルを製造し、実施例 2 と同様の方法で持続性を測定した。また比較として、グラニオールとポリオキシエチレン(20モル)ソルビタンモノオレエートとの混合物、およびアクリルアミドとの混合物を用いた。これらの結果を表 3 に示す。

表 3 より、本発明の徐放性活性成分放出剤が優れた持続性を有していることがわかる。

表 3

	グラニオールとのエステル	残存率(%)
本 発 明	化 合 物 №1	36.2
	化 合 物 №2	46.9
	化 合 物 №3	52.3
	化 合 物 №4	42.4
	化 合 物 №5	47.0
	化 合 物 №6	57.1
	化 合 物 №7	50.4
	化 合 物 №8	41.1
比 較	ポリオキシエチレン(20モル)ソルビタン モノオレエートとの混合物	2.4
	ポリアクリルアミドとの混合物	5.8